

Инженерная школа новых производственных технологий
 Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
 Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

Тема работы
Получение эвтектических смесей на основе замещенных мочеви

УДК 661.717.5:669.017.11

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Герасимова Валерия Александровна		08.06.2020

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Штрыкова В. В.	к.х.н., доцент		10.06.2020

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук И.В.	к.т.н.		03.05.2020

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина М.С.	-		03.05.2020

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Руководитель ООП 19.03.01 Биотехнология	Лесина Ю.А.	к.х.н.		10.06.2020

*Планируемые результаты обучения
по ООП 19.03.01 «Биотехнология» (бакалавр)
профиль «Биотехнология»*

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)
Общекультурные компетенции	
P1	Способность самостоятельно совершенствовать и развивать свой интеллектуальный, общекультурный и профессиональный уровень, добиваться нравственного и физического совершенствования своей личности
P2	Готовность к кооперации с коллегами для выполнения научно-исследовательских и научно-производственных работ, в том числе интернациональных; способность проявлять инициативу, личную ответственность; быть коммуникабельным.
P3	Демонстрировать понимание вопросов устойчивого развития современной цивилизации, безопасности и здравоохранения, юридических аспектов, ответственности за инженерную деятельность, влияние инженерных решений на социальный контекст и социальную среду
Профессиональные компетенции	
P4	Способность к овладению базовыми знаниями в области базовых естественных и технических наук, применение их в различных видах профессиональной деятельности
P5	Понимать сущность и значение информации в развитии современного информационного общества, быть готовым к использованию в профессиональной деятельности информационных и коммуникативных технологий
P6	Быть способным к планированию, проведению теоретических и экспериментальных исследований, обработке полученных результатов и представлению их в форме, адекватной задаче
P7	Быть способным к организационно-управленческой и инновационной деятельности в биофармацевтической области, демонстрировать знания для решения проблем устойчивого развития

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Инженерная школа новых производственных технологий
Направление подготовки 19.03.01 Биотехнология, профиль Биотехнология
Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП 19.03.01
Биотехнология

(Подпись) (Дата) Лесина Ю.А.
(Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

бакалаврской работы

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Герасимовой Валерии Александровне

Тема работы:

Получение эвтектических смесей на основе замещенных мочевины	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	02.03.2020 г. № 62-57/с

Срок сдачи студентом выполненной работы:	08.06.2020 г.
--	---------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p><i>Объектом исследования являются замещенные мочевины</i></p>
---	--

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Обзор литературы • Объект и методы исследования • Описание экспериментальной части • Результаты проведенного исследования • Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение • Социальная ответственность • Заключение
<p>Перечень графического материала</p> <p><i>(с точным указанием обязательных чертежей)</i></p>	нет

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы <i>(с указанием разделов)</i>	
Раздел	Консультант
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Кашук И.В., доцент ОСГТ ШБИП, к.т.н.
Социальная ответственность	Черемискина М.С., ассистент ООД

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	11.04.2020 г.
--	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент НОЦ Н.М. Кижнера	Штрыкова Виктория Викторовна	к.х.н., доцент		11.04.2020

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Герасимова Валерия Александровна		11.04.2020

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Герасимовой Валерии Александровне

Школа	ИШНПТ	Отделение школы (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавр	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИР): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих	Стоимость материальных ресурсов и специального оборудования определены в соответствии с рыночными ценами г. Томска Тарифные ставки исполнителей определены штатным расписанием НИ ТПУ
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов	Норма амортизационных отчислений на специальное оборудование
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования	Отчисления во внебюджетные фонды 30%

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

1. Анализ конкурентных технических решений НИР	Расчет конкурентоспособности SWOT - анализ
2. Формирование плана и графика разработки и внедрения НИР	Структура работ; Определение трудоемкости; Разработка графика проведения исследования.
3. Составление бюджета НИР	Расчет бюджетной стоимости НИР
4. Оценка ресурсной эффективности НИР	Расчет интегрального критерия: Интегральный финансовый показатель разработки; Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки; Интегральные показатели эффективности; Сравнительная эффективность вариантов исполнения.

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)

1. Оценка конкурентоспособности НИР
2. Матрица SWOT
3. Диаграмма Ганта
4. ФСА диаграмма
5. Инвестиционный план. Бюджет НИР
6. Основные показатели эффективности НИР

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент	Кашук Ирина Вадимовна	К.Т.Н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Герасимова Валерия Александровна		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА

«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
4Д61	Герасимовой Валерии Александровне

Школа	ИШНПТ	Отделение (НОЦ)	Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера
Уровень образования	Бакалавриат	Направление/специальность	19.03.01 Биотехнология

Тема ВКР:

Получение эвтектических смесей на основе замещенных мочеви	
Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	<p>Объектом исследования являются эвтектические смеси на основе замещенных мочеви. Рабочая зона – лаборатория НОЦ Кижнера ТПУ, аудитория 311;</p> <p>Для проведения научно-исследовательской работы используются: магнитное перемешивающее устройство с подогревом, вакуумный насос, весы аналитические, жидкостный хроматограф;</p> <p>Область применения полученных веществ – химическая и фармацевтическая промышленность.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности: <ul style="list-style-type: none"> – специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства; – организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны. 	1. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 27.12.2018) 2. ГОСТ 12.2.032-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ сидя. Общие эргономические требования. 3. ГОСТ 12.2.033-78 ССБТ. Рабочее место при выполнении работ стоя
2. Производственная безопасность: 2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов 2.2. Обоснование мероприятий по снижению воздействия	<p>В ходе исследовательской работы проводимой в химической лаборатории могут возникать следующие вредные и опасные факторы:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отклонения показателей микроклимата на рабочем месте; 2. Превышение уровня шума; 3. Недостаточная освещенность рабочей зоны; 4. Взрыв опасных химических веществ.
3. Экологическая безопасность:	Атмосфера: выбросы паров серной

	кислоты. Гидросфера: химическое загрязнение водотоков в результате удаления неорганических и органических отходов в канализационную сеть. Литосфера: лабораторный пластик, отходы.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях:	Перечень возможных ЧС: пожар, взрыв, разрушения зданий в результате разрядов атмосферного электричества, ураган, землетрясения. Самой типичной ЧС в лаборатории является возгорание реактивов при несоблюдении норм безопасности.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	
---	--

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент	Черемискина Мария Сергеевна	-		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
4Д61	Герасимова Валерия Александровна		

Реферат

Выпускная квалификационная работа состоит из 79 стр., 3 схемы, 11 рис., 29 табл., 43 источника.

Ключевые слова: эвтектическая смесь, водородные связи, бромид ацетилхолина, мочевины, бензгидрилмочевина.

Объект исследования - замещенные мочевины.

Цель работы - создание эвтектической смеси на основе замещенных мочевины.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. апробировать возможность образования эвтектической смеси на основе замещенных мочевины;
2. провести исследования по растворению полученных эвтектических смесей в воде;
3. апробировать возможность получения бензгидрилмочевины в среде эвтектической смеси;
4. оценка экономической целесообразности проведения исследования;
5. разработка мероприятий по обеспечению безопасности при работе в лаборатории.

В процессе исследования проводилось: получение эвтектических смесей на основе бензгидрилмочевины, фенобарбитала; исследование растворимости полученных эвтектических смесей в воде, получение бензгидрилмочевины в эвтектических смесях.

В результате работы получены эвтектические смеси с м-хлорбензгидрилмочевинной (препарат Галодиф) и фенобарбиталом, изучена растворимость полученных смесей в воде, проведен синтез бензгидрилмочевины в эвтектических смесях.

Научная новизна работы: получение новых эвтектических смесей на основе бензгидрилмочевины и фенобарбитала; исследование водорастворимости эвтектических смесей на основе бензгидрилмочевины и

фенобарбитала; проведение синтеза бензгидрилмочевин в эвтектических смесях.

Область применения: фармацевтика, органический синтез.

Определения, обозначения и сокращения

Сокращения:

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

БГМ - бензгидрилмочевины

ТСХ - тонкослойная хроматограмма

Оглавление

Введение.....	13
1 Эвтектические смеси.....	14
1.1 Получение эвтектических смесей	14
1.2 Классификация эвтектических смесей	16
1.3 Структуры эвтектических смесей	18
1.4 Свойства эвтектических смесей	21
1.5 Применение эвтектических смесей.....	23
2 Объект и методы исследования	27
3 Экспериментальная часть.....	28
3.1 Получение эвтектической смеси на основе бромида ацетилхолина и галодифа	28
3.1.1 Исследование растворимости эвтектической смеси бромид ацетилхолина / галодиф в воде	28
3.2 Получение эвтектической смеси на основе бромида ацетилхолина и фенобарбитала	28
3.2.1 Исследование растворимости эвтектической смеси бромид ацетилхолина / фенобарбитал в воде	28
3.3 Синтез бензгидрилмочевины (БГМ) в эвтектической смеси бромид ацетилхолина/ мочевины.....	29
3.4 Получение тройной эвтектической смеси: серная кислота / мочевины / галодиф.....	29
3.5 Синтез бензгидрилмочевины (БГМ) в эвтектической смеси серная кислота / мочевины	29
4 Обсуждение результатов	31
5 Финансовый менеджмент.....	40
5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения	40
5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования	40
5.1.2 Анализ конкурентных технических решений.....	41
5.1.3 SWOT – анализ.....	43
5.2 Планирование научно-исследовательских работ	45

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования.....	45
5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ.....	47
5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования.....	48
5.2.4 Бюджет научно-технического исследования.....	52
5.3 Определение ресурсоэффективности исследования	58
6 Социальная ответственность	62
6.1 Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	63
6.1.1 Специальные (характерные для рабочей зоны исследователя) правовые нормы трудового законодательства.....	63
6.1.2 Организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны исследователя	64
6.2 Профессиональная социальная безопасность	64
6.2.1 Анализ вредных и опасных факторов, которые может создать объект исследования	65
6.2.2 Обоснование мероприятий по защите исследователя от действия опасных и вредных факторов	68
6.3 Экологическая безопасность.....	69
6.3.1 Защита атмосферы	69
6.3.2 Защита гидросферы	69
6.3.3 Защита литосферы	70
6.4 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	70
6.4.1 Анализ возможных чрезвычайных ситуаций.....	70
6.4.2 Анализ наиболее вероятных чрезвычайных ситуаций	71
6.4.3 Правила пожарной безопасности в лаборатории	71
Заключение	73
Список литературы	75

Введение

В настоящее время эвтектические смеси признаны как новый класс ионных жидкостей, так как имеют схожие характеристики и свойства. Эвтектическая смесь определяется как смесь двух или более компонентов, которые при определенных соотношениях подавляют процесс кристаллизации друг друга, в результате чего система имеет более низкую температуру плавления, чем любой из компонентов, и наблюдается частичное или полное разжижение смеси.

Эвтектические смеси получили широкое применение во многих сферах. Например, в синтезе полимеров, в электрохимии, ферментативных реакциях, для синтеза многих пористых материалов и в качестве замены существующим органическим растворителям. Приготовление эвтектических смесей и растворов имеет место и в аптечной рецептурной практике при изготовлении некоторых сложных порошков и других лекарственных форм.

Из литературы известно, что эвтектические смеси на основе мочевины использовались для увеличения растворимости лекарственных средств. Эвтектическая смесь хлорид холина/мочевина использовалась для увеличения растворимости таких лекарственных средств, как даназол, гризеофульвин, интаконазол.

На протяжении многих лет в НОЦ Н.М. Кижнера разрабатывались биологически активные вещества на основе мочевины - замещенные бензгидрилмочевины (БГМ). Среди них наибольшую активность проявила м-хлорбензгидрилмочевина (галодиф).

Поэтому возникла идея апробировать БГМ для создания эвтектических смесей, поскольку примеры использования мочевины в эвтектике сводятся либо к самой мочеvine, либо к ее простейшим производным, не проявляющим биоактивность.

Исходя из этого, целью данной научно-исследовательской работы является: создание эвтектической смеси на основе замещенных мочевины.

1 Эвтектические смеси

В 2003 году компанией Abbot et al. впервые была получена эвтектическая смесь при взаимодействии хлорида холина с мочевиной. Эта комбинация твердых исходных материалов привела к образованию субстанции (эвтектической смеси), которая была жидкой при комнатной температуре и проявляла необычные свойства растворителя [1].

Одна из наиболее значимых эвтектических смесей была получена в соотношении 1:2 моль хлорида холина и мочевины. Полученная смесь имела температуру плавления 12 °C, что намного ниже температуры плавления хлорида холина (302 °C) и мочевины (133 °C), при этом смесь являлась жидкой при комнатной температуре [2].

Таким образом, эвтектическая смесь представляет собой смесь двух или более компонентов, которые обычно не взаимодействуют друг с другом. При определенных соотношениях соединения, участвующие в образовании эвтектики, подавляют процесс кристаллизации друг друга, в результате чего смесь имеет более низкую температуру плавления, чем любой из компонентов, вследствие чего смесь частично или полностью разжижается [3].

1.1 Получение эвтектических смесей

Как правило, эвтектические смеси получаются путем смешивания, по меньшей мере, двух компонентов, которые способны образовывать новую эвтектическую фазу (которая представляет собой жидкость при температуре ниже 100°C), посредством самоассоциации, вызванной водородными связями. Таким образом, одним из компонентов должен быть акцептором водородной связи (рисунок 1), тогда как второй - донором водородных связей (рисунок 2) [4]. Делокализация заряда, происходящая за счет образования водородных связей, ответственна за снижение температуры плавления смеси относительно температур плавления отдельных компонентов [5].

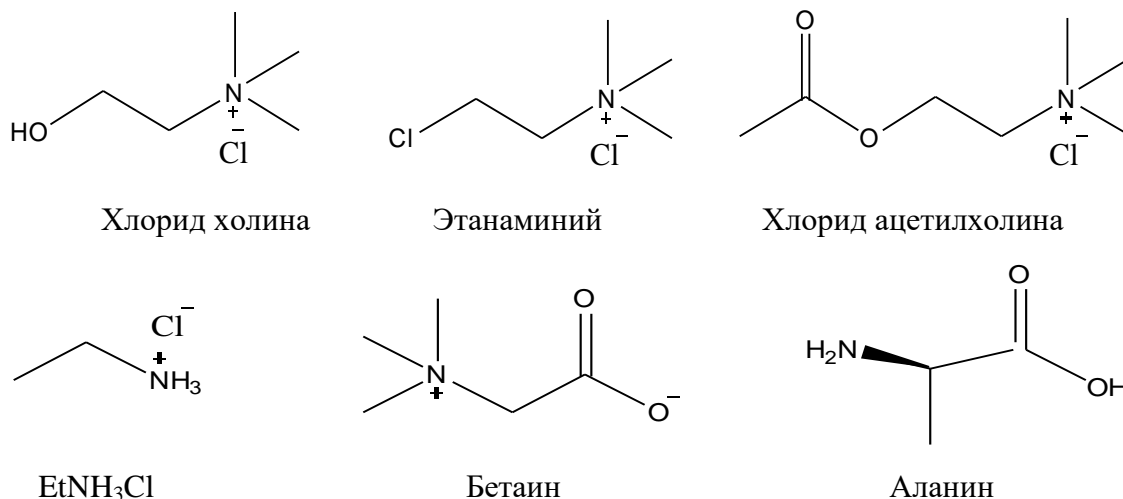


Рисунок 1 Примеры акцепторов водородных связей

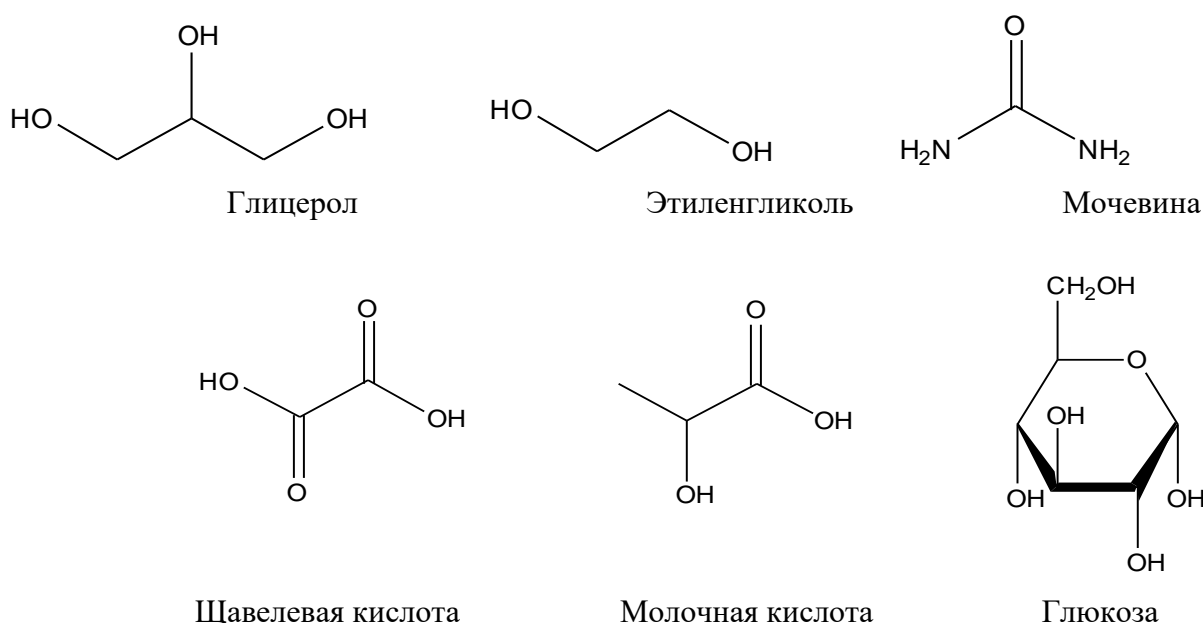


Рисунок 2 Примеры доноров водородных связей

Таким образом, получить эвтектическую смесь можно путем смешивания определенных порошкообразных веществ, при правильном молярном соотношении подходящих доноров и акцепторов водородных связей. В итоге, при определенной температуре смешивания и количественного соотношения твердых компонентов, можно наблюдать полное или частичное разжижение порошкообразной массы.

Наиболее распространенные эвтектические смеси были получены на смешении хлорида холина с карбоновыми кислотами (лимонная кислота, янтарная кислота и др.), мочевиной и глицерином. Как наиболее распространенный акцептор водородных связей, хлорид холина

использовался во многих исследованиях. В последнее время расширился ряд соединений, используемых в качестве доноров водородных связей при приготовлении эвтектических смесей: бетаин, глюкоза и т.д. (органические соединения) и FeCl_3 и ZnCl_2 (неорганические соли) [6].

Дальнейшие исследования показали, что эвтектические смеси могут быть получены путем смешения трех компонентов, такие смеси получили название тройных эвтектических смесей. Было обнаружено, что тройные эвтектические смеси имеют более низкие температуры плавления, чем двойные. Следовательно, можно ожидать, что в дальнейшем будут предложены многокомпонентные эвтектические смеси с интересными свойствами [7].

1.2 Классификация эвтектических смесей

Эвтектические смеси - это системы, образованные из смеси кислот и оснований Льюиса или Брэнстеда. Описать эвтектическую смесь можно общей формулой:



где Cat^+ - катион аммония, фосфония или сульфония;

X^- - основание Льюиса, обычно галогенид-анион;

Y - кислота Брэнстеда или Льюиса;

Z - число молекул Y , которые взаимодействуют с анионом.

Сложные анионные частицы образуются между X^- (основанием Льюиса) и Y (кислотой Брэнстеда или Льюиса). Большинство исследований было сосредоточено на катионах четвертичного аммония и имидазолия, при этом особое внимание уделялось более практичным системам, использующим хлорид холина.

Эвтектические смеси в значительной степени классифицируются в зависимости от природы используемого комплексообразующего агента на четыре группы [8]. В таблице 1 представлена классификация эвтектических смесей.

Таблица 1 - Классификация эвтектических смесей

Тип I	Четвертичная аммониевая соль + хлорид металла
Тип II	Четвертичная аммониевая соль + гидрат хлорида металла
Тип III	Четвертичная аммониевая соль + донор водородной связи
Тип IV	Гидрат хлорида металла + донор водородной связи

Пример эвтектик типа I включает хорошо изученные расплавы хлоралюмината имидазолия и менее распространенные ионные жидкости, образованные с солями имидазолия и различными галогенидами металлов, включая FeCl_2 , CuCl_2 , ZnCl_2 , AgCl и др.[9]. Диапазон негидратированных галогенидов металлов, которые имеют подходящую низкую температуру плавления для образования эвтектической смеси типа I, ограничен. Однако количество новых эвтектических смесей может быть увеличено при использовании гидратированных галогенидов металлов и хлорид холина, которые образуют эвтектику типа II. Относительно низкая стоимость многих гидратированных солей металлов и устойчивость к влаге и воздуху позволяет использовать их в крупномасштабных промышленных процессах.

Эвтектика типа III, образованная донорами хлорид холина и водородной связи, представляет интерес благодаря способности сольватировать широкий спектр видов переходных металлов, включая хлориды и оксиды [10,11]. К настоящему времени изучен ряд доноров водородных связей, с которыми образуется эвтектики типа III, к ним относятся амиды, карбоновые кислоты и спирты. Большую популярность получили эвтектики этого типа, так как они просты в приготовлении, многие из них поддаются биологическому разложению, имеют широкий спектр доступных доноров водородных связей, которые имеют относительно низкую стоимость.

Большинство ионных жидкостей, которые при температуре окружающей среды являются жидкими, образуются с помощью органического катиона, обычно основанного на аммониевых, фосфониевых и

сульфониевых фрагментах. Неорганические катионы обычно не образуют эвтектики с низкой температурой плавления из-за высокой плотности заряда. Однако, исследования компании Abbott et al. показали, что смеси галогенидов металлов с мочевиной могут образовывать эвтектики с температурой плавления меньше 150 °C [12,13]. После исследования, ряд переходных металлов был включен в эвтектику, и в настоящее время они называются эвтектическими смесями типа IV. Примером может служить $ZnCl_2$, который образует эвтектику с мочевиной, ацетамидом, этиленгликолем [14].

1.3 Структуры эвтектических смесей

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) была применена к эвтектическим смесям в поисках молекулярных взаимодействий. Нужно отметить, что в этих эвтектических смесях наблюдалось существование водородных связей. Компания Abbott et al. проводившая исследование с использованием гетероядерной спектороскопии Оверхаузера (HOESY) [15], наблюдала взаимную корреляцию между фторид-ионом из фторида холина и протонами из мочевины. Также Mele et al. наблюдали прямое межмолекулярное и внутримолекулярное взаимодействие между молекулами тетрафторбората и 1-н-бутил-3-метилимидазолия с помощью ядерной спектороскопии Охаузера (NOESY) [16].

Образование водородных связей можно рассмотреть на примере эвтектики 1,2-пропандиол/хлорид холина/ H_2O в молярном соотношении 1:1:1. Спектр NOESY выявил сигнал, соответствующий протону на метиленовой группе 1,2-пропандиола, взаимодействующий с метиленовой группой в цепи хлорид холина, так и с метиленовой группой связанной с азотом. Это означает, что протоны гидроксильной группы 1,2-пропандиола могут образовывать водородную связь с хлоридом холина (рисунок 3). Спектр NOESY показывает сильное взаимодействие между протонами гидроксильных групп хлорида холина, 1,2-пропандиола и воды (рисунок 3),

подразумевая, что между этими гидроксильными группами образуются водородные связи. Этот пример предполагает, что вода может также участвовать в образовании водородных связей в эвтектических смесях. Аналогичное взаимодействие наблюдалось в других комбинациях таких, как пролин/яблочная кислота/вода [17].

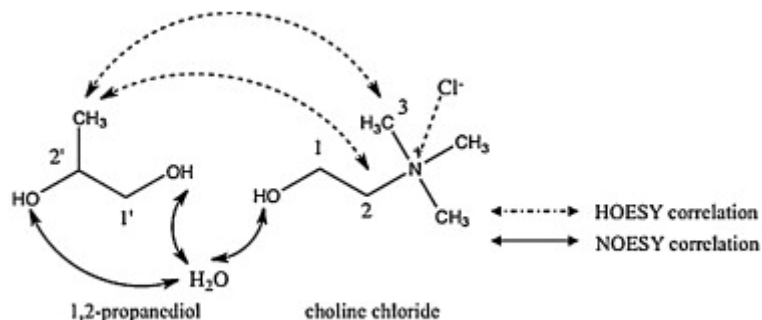


Рисунок 3 Схема образования водородных связей в системе 1,2-пропандиол/хлорид холина/вода = 1:1:1

Различное соотношение компонентов эвтектической смеси может влиять на ее стабильность, остающейся в жидком состоянии в течение продолжительного времени. Чтобы проверить это, была оценена стабильность смесей, приготовленных с различными молярными соотношениями соединений. В случае смеси сахаров и хлорид холина, например, глюкоза/хлорид холина, соотношение 2:5 молей является стабильной, но в молярном соотношении 2:1, 1:1 или 1:4 можно приготовить прозрачную смесь при перемешивании, но постепенно будет появляться твердый осадок. Подобные случаи приведены в таблице 2 [17].

Таблица 2 - Различные комбинации эвтектических смесей, полученных методом вакуумного испарения

Компоненты			Молярное соотношение
Компонент 1	Компонент 2	Компонент 3	
Хлорид холина	1,2-пропандиол	-	1:1, 1:1.5, 1:2, 1:3
Хлорид холина	1,2-пропандиол	-	2:1 ^a
Хлорид холина	1,2-пропандиол	вода	1:1:1
Хлорид холина	L- (+) - винная кислота	-	2:1

Хлорид холина	Лимонная кислота	-	1:1, 2:1
Хлорид холина	Яблочная кислота	-	1:1, 1.5:1
Бетаин	Сахароза	пролин	1:1:1
Молочная кислота	β -аланин	-	1:1
Лимонная кислота	D-ксилоза	-	1:1 ^a
Лимонная кислота	Сорбоза	-	1:1 ^a
Лимонная кислота	β -аланин	-	1:1

*а - нестабильный, твердый осадок в течение 7 дней

Было выявлено, что структура соединений так же влияет на образование и стабильность эвтектических смесей. Количество донорных или акцепторных групп водородных связей, пространственная структура этих групп и положение связей, по-видимому, существенно влияют на образование и стабильность эвтектики.

Так, например, было выявлено, что янтарная кислота не образует жидкость с солями холина, в то время как яблочная, лимонная и винная кислота образуют. Рассматривая структуру этих кислот (рисунок 4), можно сделать вывод, что присутствие дополнительных гидроксильных или карбоксильных групп позволяет образовывать больше водородных связей, тем самым повышая стабильность эвтектической смеси.

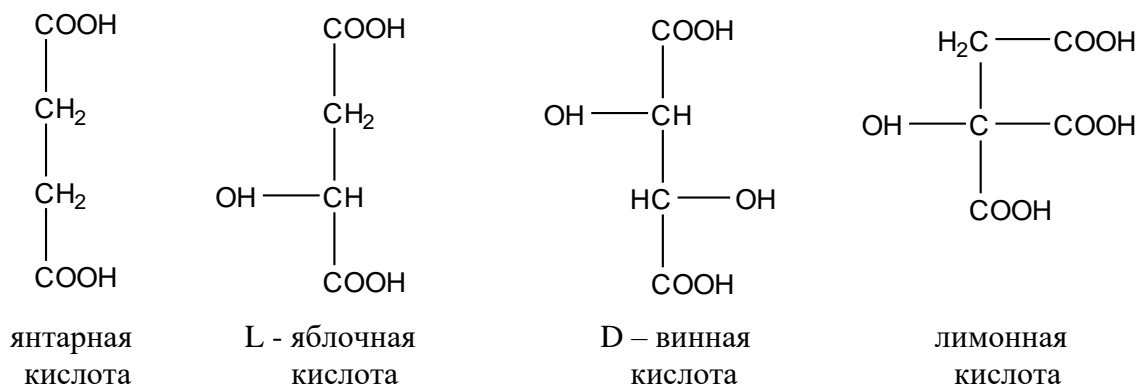


Рисунок 4 Структура некоторых органических кислот

Не только количество гидроксильных и карбоксильных групп, но и их пространственная структура оказывает большое влияние на образование и стабильность водородных связей. Жидкость, образованная галактозой и хлоридом холина, нестабильна и осаждается, в то время как комбинация

хлорида холина с глюкозой является стабильной жидкостью. Подобное явление также наблюдалось с другими сахарами и сахарными спиртами.

1.4 Свойства эвтектических смесей

В настоящее время эвтектические смеси рассматриваются как перспективные, дешевые и доступные аналоги ионным жидкостям, так как они обладают сходными физико-химическими свойствами. По сравнению с традиционными органическими растворителями, эвтектические смеси не летучи и не воспламеняются, что делает их удобными для хранения.

Ионные жидкости были описаны как «зеленые растворители» в основном из-за их низкого давления пара. Однако это определение ошибочно, так как в последние годы были проведены исследования токсичности и биотоксичности ионных жидкостей, которые доказали, что они по своей природе не являются «зелеными» [18]. Эвтектические смеси могут стать заменой традиционным ионным жидкостям, так как имеют низкую токсичность и вследствие этого могут считаться «зелеными».

Но только некоторые эвтектические смеси по своей природе нетоксичны. Все эвтектики типов I, II и IV содержат соли металлов с присущей им токсичностью, однако эвтектика типа III может включать в себя различные амиды и полиолы, такие как мочевины, глицерин, этиленгликоль, фруктоза и т.д., которые обладают низкой токсичностью. Некоторые составы могут быть получены даже с использованием пищевых ингредиентов.

Смеси привлекают особое внимание из-за того, что некоторые из них, как было доказано, являются биоразлагаемыми и совместимыми с ферментами. Кроме того, синтез эвтектических смесей является экономичным, простым и не требует очистки, что дает возможность крупномасштабного их использования.

Физические свойства и сольбилизирующая способность эвтектических смесей может быть изменена путем добавления небольшого количества воды. Ранние проводимые исследования выявили, что большинство

эвтектических смесей не были жидкими при комнатной температуре [19], но было обнаружено, что добавление небольшого количества воды приводит смесь в жидкое состояние. Однако продолжительное разбавление эвтектических смесей водой может привести к потере существующих водородных связей и, как следствие, к исчезновению особой структуры эвтектики.

Замечено, что добавление небольшого количества воды в эвтектические смеси уменьшает время и температуру их приготовления, а также приводит к уменьшению вязкости смеси [20].

Молярное соотношение воды, которое необходимо для стабильного состояния некоторых эвтектических смесей при комнатной температуре, представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Физические свойства некоторых эвтектических смесей с водой [17]

Состав (мольное соотношение)	Вода (мас.%)	Активность воды (40 °C)	Плотность (г/см ³)	Вязкость (мм ² /с)	T _{разл.} (°C)
Хлорид холина: 1,2-пропандиол: вода (1:1:1)	7,70	0,242	1,0833	33	162
Хлорид холина: яблочная кислота: вода (1:1:2)	11,62	0,195	1,2303	445,9	201
Хлорид холина: глицерин: вода (1:2:1)	5,26	0,126	1,1742	51,3	187
Хлорид холина: сахароза: вода (4:1:4)	7,40	0,182	1,2269	581	200
Хлорид холина: глюкоза: вода (5:2:5)	7,84	0,162	1,2069	397,4	170
Пролин: яблочная кислота: вода (1:1:3)	17,81	0,591	1,3184	251	156

Яблочная кислота: β -аланин:вода (1:1:3)	19,48	0,573	1,352	174,6	164
---	-------	-------	-------	-------	-----

Все эвтектические смеси имеют плотность более чем на 20 % выше, чем у воды, причем эвтектические смеси, содержащие хлорид холина, имеют сравнительно более низкие плотности, как показано в таблице 3.

Полярность эвтектических смесей зависит от воды, увеличение содержания воды увеличивает полярность. Также было выявлено, что эвтектические смеси, состоящие из хлорида холина и органических кислот, являются более полярными, чем те, которые состоят из хлорида холина и сахаров. Немного более высокая полярность может быть связана с более короткой длиной алкильной цепи. Был сделан вывод, что органические кислоты приводят к увеличению полярности эвтектической смеси [20].

1.5 Применение эвтектических смесей

Ранее эвтектические смеси применялись как экологически безопасная добавка при выделении и извлечении многих биоактивных соединений из природных продуктов, в качестве замены токсичных растворителей (толуол, дихлорметан, ацетонитрил и др.). Кроме того, они использовались как экологически чистые поверхностно-активные вещества для подготовки всех типов материалов [21].

Эвтектические смеси обладают превосходной диспергируемостью в твердых частицах, а также высокой вязкостью, что делает их полезными для реакций силилирования.

При создании лекарственных препаратов особое внимание уделяется водорастворимости будущего средства. Немногие биоактивные вещества растворяются в воде, поэтому предпринимаются различные меры, для изменения физико-химических свойств лекарственных препаратов как будущих, так и уже существующих.

Результаты проводимых экспериментов по растворимости таких лекарств как итраконазол, пироксикам, лидокаин и позаконазол в эвтектической смеси хлорид холина/гликолевая кислота показали увеличение растворимости на несколько порядков по сравнению с водой [22]. Так же было выявлено, что введение третьего компонента (донора водородных связей) в бинарную эвтектическую систему значительно увеличивает растворимость лекарственных средств. Однако нужно учитывать, что при дальнейшем добавлении третьего компонента значительно увеличивается вязкость эвтектической смеси, в результате чего могут возникнуть трудности использования при крупномасштабном производстве.

Повышение растворимости лекарственного средства может быть связано с изменением полярности его в эвтектической смеси. Было обнаружено, что гидрофильно-липофильный баланс эвтектических систем влияет на растворимость некоторых лекарств. Предполагается, что протоны в эвтектических системах увеличивают полярность лекарств, путем протонирования молекул основного лекарственного средства. Высокая концентрация донора водородных связей обеспечивает достаточный источник протонов. В таких полярных эвтектических системах протонированные лекарственные средства с полярностью, индуцированной зарядом, могут увеличить свою растворимость [22].

Повышение растворимости, наряду с тем фактом, что компоненты некоторых эвтектических смесей имеют низкую токсичность, позволит их использовать для создания новых лекарственных форм.

Эвтектические системы, которые состоят из органических компонентов, предлагается, например, использовать для доставки лекарств [23]. Было обнаружено, что такие системы не представляют потенциального риска для здоровья человека при приеме лекарств. Кроме того, был выявлен ряд полезных свойств, которые эти системы могут проявлять при приготовлении и дозировании лекарств: повышенная растворимость, проницаемость и абсорбция лекарственного средства [24].

В таблице 4 приводятся несколько примеров таких эвтектических смесей.

Таблица 4 - Примеры эвтектических смесей при разработке рецептур [24]

Эвтектические компоненты (а,б)	Соотношение	T _{пл.} , °C (а)	T _{пл.} , °C (б)	T _{пл.} , °C (с)
Куркумин, Никотинамид	1:2	181,4	128,3	110,5
Ибупрофен, Таймол	2:3	76,0	52,0	32
Борнеол, Ментол	1:3	-	-	-
Ментол и Полоксамер 188, Ибупрофен (Жидкотекучий гель, как Суппозиторий)	1:9	-	-	-

*а – первый компонент смеси; б – второй компонент смеси; с – эвтектическая смесь;

Приготовление эвтектических смесей и растворов нашло применение при изготовлении сложных порошков, глазных капель и других лекарственных форм в аптечной рецептурной практике. При смешивании определенных аптечных порошкообразных веществ происходит расплавление порошкообразной массы. Расплавление наблюдается при определенной температуре смешивания и количественном соотношении твердых компонентов, в результате чего получается густая вязкая масса или гомогенная жидкость. Например, при смешивании в определенных соотношениях друг с другом ментола, хлоралгидрата, камфары, тимолола и некоторых других лекарственных средств наблюдается разжижение или образование жидкой смеси.

Получают эвтектические смеси путем смешивания лекарственных веществ в фарфоровой ступке, помещенной на водяную баню, для ускорения образования жидкой смеси.

Для приготовления эвтектических смесей в аптечной рецептуре важна совместимость используемых компонентов.

Особенно влияет характер смешивания, например, если анестезин и резорцин растереть отдельно, а затем смешать, то смесь расплавится только

через несколько часов, если же их растереть совместно в ступке, расплавление наступит сразу. Относительная влажность воздуха не влияет на плавление используемых компонентов для эвтектической смеси. А вот температура воздуха сильно влияет: чем выше температура в помещении, тем скорее и вероятнее произойдет плавление.

При приготовлении сложных порошков довольно часто обнаруживается, что они сразу или через некоторое время после приготовления теряют свойство сыпучести. Отсыревание и потеря сыпучести в порошках происходит вследствие повышения влажности смеси, особенно при наличии в прописи щелочных или щелочно-реагирующих веществ, за счет адсорбции водяных паров из воздуха, образования эвтектики, образования молекулярных соединений (чаще всего в порошках с антипирином). На отсыревание сложных порошков оказывают влияние количественные соотношения ингредиентов, характер их смешивания, влажность исходных ингредиентов, относительная влажность воздуха в помещении, продолжительность хранения порошков, а также упаковочный материал. В таблице 5 приведен перечень компонентов, образующих эвтектические смеси [25].

Таблица 5 - Компоненты, образующие эвтектические смеси

№ п/п	Состав смесей, %		Температура плавления, °С	
			Ингредиентов	Смесей
1	Камфора	50,0	171-176	60
	Хлоралгидрат	50,0	57	
2	Фенилсалицилат	47,0	40	6
	Камфора	53,0	171-176	
3	Ацетанилид	53,9	113-115	24
	Резорцин	46,1	100-112	
4	Антипирин	81,1	110-113	3
	Ментол	18,9	41-44	
5	Уретан	93,2	48-51	43
	Хинин	6,8	175	

2 Объект и методы исследования

Анализ соединений методом ВЭЖХ проводился на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1200 Compact LC с детектором УФ поглощения, хроматографической аналитической колонкой размером 150*4,6 мм из нержавеющей стали. Температура плавления определялась на приборе для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo).

Ход реакций и чистоту получаемых соединений проверяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol УФ-254. В качестве элюента использовалась система бензол: этанол (9:1). Детектирование пятен проводили в УФ - свете при длине волны 254 нм.

Характеристика использованных веществ

Бромид ацетилхолина, мочевины, серная кислота, фенобарбитал, использовались марки «хч» без предварительной очистки. Бромид ацетилхолина хранился в эксикаторе, для защиты от влаги воздуха. Галодиф был получен в лаборатории научно-образовательного центра Н.М. Кижнера. Галодиф, бензгидрол были очищены и осушены по стандартным методикам.

5 Финансовый менеджмент

Введение

На сегодняшний день перспективность научного исследования определяется не столько масштабом открытия, оценить который на первых этапах жизненного цикла высокотехнологического и ресурсоэффективного продукта бывает затруднительно, как коммерческой ценностью разработки. Оценивание коммерческого потенциала разработки является потребным условием при поиске источников финансирования для проведения научного исследования и коммерциализации его результатов.

Цель раздела - комплексное описание и анализ финансово-экономических аспектов выполненной работы. Необходимо оценить полные затраты на исследование (проект), а также дать приближенную экономическую оценку результатов ее внедрения. Это в свою очередь позволит с помощью традиционных показателей эффективности инвестиций оценить экономическую целесообразность осуществления работы.

5.1 Оценка коммерческого потенциала и перспективности проведения научных исследований с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения

5.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

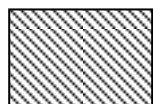
Эвтектические смеси нашли широкое применение в различных сферах жизни. Большая часть исследовательских усилий была сосредоточена на использовании эвтектических смесей в качестве альтернативной среды для обработки металлов. Но наука не стоит на месте, и дальнейшее исследование открыли новые способы их применения, например, в аптечной рецептуре, химической промышленности, и в химическом синтезе. Синтез в рамках данной работы проводился с целью получения новых эвтектических смесей и использование их как среды для проведения химической реакции.

Потенциальными потребителями эвтектических смесей являются научно-исследовательские центры, химическая промышленность и фармацевтические предприятия.

	Эвтектические смеси			
	Эвтектические смеси, получение в рамках данного проекта		Эвтектические смеси, используемые в настоящее время	
Научно-исследовательские центры				
Химические и фармацевтические предприятия				



- синтез;



- использование;

Рисунок 11. Карта сегментирования рынка эвтектических смесей

5.1.2 Анализ конкурентных технических решений

Для анализа конкурентных технических решений рассмотрим два синтеза получения бензгидрилмочевины:

- Методом из патента RU 2030396 C1;
- Методом в рамках научного исследования.

Изобретение относится к способам получения биологически активных 5-хлор-2-аминозамещенных бензгидрилмочевин, эффективно действующих

на монокооксигеназную систему печени и проявляющих высокую антигипоксическую активность. Детальный анализ конкурентных технических решений проведет оценку эффективности научно-исследовательской разработки и определит уровень ее конкурентоспособности на рынке.

Экспертная оценка производится по техническим характеристикам и экономическим показателям по 5 бальной шкале, где 1 - наиболее низкая оценка, а 5 - наиболее сильная. Общий вес всех показателей в сумме должен составлять 1.

Таблица 10 - Оценочная карта для сравнения конкурентных технических решений

Критерии оценки	Вес критерия	Баллы		Конкурентоспособность	
		Б _ф	Б _{к1}	К _ф	К _{к1}
1	2	3	4	5	6
Технические критерии оценки ресурсоэффективности					
1. Простота синтеза	0,15	5	3	0,75	0,45
2. Доступность исходных веществ	0,12	4	4	0,48	0,48
3. Вероятность образование побочных продуктов	0,2	5	3	1	0,6
4. Выход продукта	0,3	4	4	1,2	1,2
Экономические критерии оценки эффективности					
1. Стоимость сырья	0,2	5	4	1	0,8
2. Финансирование научной разработки	0,03	5	4	0,15	0,12
Итого	1	28	22	4,58	3,65

Ф - продукт научно-исследовательской работы;

К1 - патент RU 2510638 С1;

Анализ конкурентных технических решений определяется по формуле:

$$K = \sum B_i \cdot B_i, \quad (2)$$

где K - конкурентоспособность научной разработки или конкурента;

B_i - вес показателя (в долях единицы);

B_i - балл i -го показателя.

Проведенный анализ конкурентных технических решений показал, что продукт научно-исследовательской работы является конкурентоспособным и

выгодным с экономической точки зрения, так как отличается простотой синтеза и доступностью исходных веществ. Так же можно сказать, что вероятность образования побочных продуктов в процессе синтеза низкая.

5.1.3 SWOT - анализ

SWOT - Strengths (сильные стороны), Weaknesses (слабые стороны), Opportunities (возможности) и Threats (угрозы) - представляет собой комплексный анализ научно-исследовательского проекта. SWOT-анализ применяют для исследования внешней и внутренней среды проекта.

Таблица 11- SWOT - анализ

	<p>Сильные стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>С1.Простой метод синтеза</p> <p>С2.Низкая токсичность получаемых смесей</p> <p>С3.Доступность исходных материалов</p> <p>С4.Хороший выход продуктов</p> <p>С5.Широкое использование в разных сферах</p>	<p>Слабые стороны научно-исследовательского проекта:</p> <p>Сл1.Сложность переноса проекта на большие масштабы</p> <p>Сл2.Чувствительность к чистоте и составу сырья</p> <p>Сл3. Отсутствие необходимого оборудования для проведения испытания опытного образца</p>
<p>Возможности:</p> <p>В1.Внедрение полученных соединений в фармацевтическое производство</p> <p>В2.Использование инновационной инфраструктуры ТПУ</p> <p>В3.Возможность участия в грантах</p>	<p>Результаты исследования позволят получить новые эвтектические смеси, а так же могут привести к улучшению имеющихся методов получения производных мочевины.</p>	<p>Приобретение необходимых реактивов и оборудования для проведения экспериментов. Участие в грантах для получения дополнительного финансирования.</p>

В4.Возможность модернизации технологии		
Угрозы: У1.Недостаточное материально - техническое оснащение для дальнейших исследований полученных соединений У2.Развитая конкуренция технологий производства У3.Создание конкурирующего аналога в более быстрые сроки.	За счет простой методики синтеза становится возможным минимизировать потребность в продвинутых методах анализа вещества. А доступность исходных веществ позволит снизить себестоимость продукта, что заинтересует производителей.	Доработка методики по ее конкурентным преимуществам Необходимо совершенствовать технологию с учетом конкурентных преимуществ.

Таблица 12 - Связь сильных сторон с возможностями

	C1	C2	C3	C4	C5
B1	+	+	-	+	+
B2	+	-	+	-	+
B3	-	+	-	-	+
B4	+	-	-	-	+

Таблица 13 - Связь слабых сторон с возможностями

	Сл1	Сл2	Сл3
B1	-	+	-
B2	+	-	+
B3	-	-	-
B4	+	+	+

Таблица 14 - Связь сильных сторон с угрозами

	C1	C2	C3	C4	C5
У1	-	-	-	+	-
У2	+	-	-	+	+
У3	+	+	-	-	+

Таблица 15 - Связь слабых сторон с угрозами

	Сл1	Сл2	Сл3
У1	+	-	+
У2	+	-	-
У3	+	-	-

На основе SWOT-анализа были показаны проблемы и возможности данной технологии. Для данного проекта, как и для любой продукции характерен баланс сильных и слабых сторон и возможностей (доступность сырья, низкая токсичность и т.д.), а так же слабых сторон и угроз (сложность переноса на большие масштабы, развитая конкуренция и др.), можно сказать, что разрабатываемая технология находится в достаточно стабильных условиях. Для получения дополнительных конкурентных преимуществ необходимо дальнейшее совершенствование технологии.

5.2 Планирование научно-исследовательских работ

5.2.1 Структура работ в рамках научного исследования

Для выполнения научных исследований формируется рабочая группа, в состав которой входят: научный руководитель и инженер. Составим перечень этапов и работ в рамках проведения научного исследования и проведем распределение исполнителей по видам работ.

Таблица 16 - Перечень этапов, работ и распределение исполнителей

Основные этапы	№раб	Содержание работ	Должность исполнителя
1	2	3	4

Разработка технического задания	1	Составление и утверждение технического задания	Научный руководитель
Выбор направления исследования	2	Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования	Научный руководитель, инженер
	3	Подбор и изучение материалов по теме	Научный руководитель, инженер
	4	Патентный обзор литературы	Инженер
	5	Календарное планирование работ по теме	Научный руководитель, инженер
Теоретические и экспериментальные исследования	6	Проведение теоретических расчетов и обоснований	Инженер
	7	Проведение экспериментов	Инженер
	8	Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	Научный руководитель, инженер
Обобщение и оценка результатов	9	Оценка эффективности полученных результатов	Научный руководитель, инженер
	10	Определение целесообразности проведения ВКР	Научный руководитель, инженер
Проведение ВКР			
Разработка технической документации и проектирование	11	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер
	12	Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Инженер

	13	Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	Инженер
	14	Оформление раздела «Социальная ответственность»	Инженер
Оформление комплекта документации	15	Составление пояснительной записки	Инженер

5.2.2 Определение трудоемкости выполнения работ

Трудоемкость выполнения научного исследования оценивается экспертным путем в человеко-днях и носит вероятностный характер, т.к. зависит от множества трудно учитываемых факторов. Для определения ожидаемого (среднего) значения трудоемкости $t_{ожі}$ используется формула:

$$t_{ожі} = \frac{3t_{mini} + 2t_{max i}}{5} \quad (3)$$

где $t_{ожі}$ - ожидаемая трудоемкость выполнения i -ой работы чел.-дн.;

t_{mini} - минимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (оптимистическая оценка: в предположении наиболее благоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.;

$t_{max i}$ - максимально возможная трудоемкость выполнения заданной i -ой работы (пессимистическая оценка: в предположении наиболее неблагоприятного стечения обстоятельств), чел.-дн.

Исходя из ожидаемой трудоемкости работ, определяется продолжительность каждой работы в рабочих днях T_p , учитывающая параллельность выполнения работ несколькими исполнителями:

$$T_{pi} = \frac{t_{ожi}}{Ч_i} \quad (4)$$

где T_{pi} - продолжительность одной работы, раб. дн.;

$t_{ожi}$ - ожидаемая трудоемкость выполнения одной работы, чел.-дн.

$Ч_i$ - численность исполнителей, выполняющих одновременно одну и ту же работу на данном этапе, чел.

5.2.3 Разработка графика проведения научного исследования

Для иллюстрации графика работ научного исследования зачастую используется диаграмма Ганта, отличающаяся своей простотой и в то же время наглядностью. Использование данного способа целесообразно, так как объем работ является сравнительно небольшим.

Для удобства построения графика, длительность каждого из этапов работ из рабочих дней следует перевести в календарные дни. Для этого необходимо воспользоваться следующей формулой:

$$T_{ki} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал}}, \quad (5)$$

где T_{ki} - продолжительность выполнения i -й работы в календарных днях;

T_{pi} - продолжительность выполнения i -й работы в рабочих днях;

$k_{\text{кал}}$ -коэффициент календарности.

Коэффициент календарности определяется по следующей формуле:

$$k_{\text{кал}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}}, \quad (6)$$

где $T_{\text{кал}}$ - количество календарных дней в году;

$T_{\text{вых}}$ - количество выходных дней в году;

$T_{\text{пр}}$ - количество праздничных дней в году.

Расчет трудоемкости и продолжительности работ, на примере задачи «Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования»:

$$t_{ож\ i} = \frac{3t_{min\ i} + 2t_{max\ i}}{5} = \frac{3 \cdot 1 + 2 \cdot 2}{5} = 1,4 \text{ чел. – дн.}, \quad (7)$$

$$T_{pi} = \frac{t_{ож\ i}}{q_i} = \frac{1,4}{2} = 0,7 \text{ раб. дн.} \quad (8)$$

Расчет календарного коэффициента для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$k_{\text{кал.инж}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 104 - 14} = 1,48. \quad (9)$$

Расчет календарной продолжительности выполнения работы, на примере задачи «Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования»:

$$T_{ki.инж} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал.инж}} = 0,7 \cdot 1,48 = 1,04 \approx 1 \text{ кал. дн.} \quad (10)$$

Расчет календарного коэффициента для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$k_{\text{кал.рук}} = \frac{T_{\text{кал}}}{T_{\text{кал}} - T_{\text{вых}} - T_{\text{пр}}} = \frac{365}{365 - 66 - 14} = 1,28. \quad (11)$$

Расчет календарной продолжительности выполнения работы, на примере задачи «Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования»:

$$T_{ki.рук} = T_{pi} \cdot k_{\text{кал.рук}} = 0,7 \cdot 1,28 = 0,89 \approx 1 \text{ кал. дн.} \quad (12)$$

Все полученные значения в календарных днях округляются до целого числа, а затем сводятся в таблицу 17.

Таблица 17 - Временные показатели проведения научного исследования

Название работы	Трудоёмкость работ						Длительность работ в рабочих днях T_{pi}		Длительность работ в календарных днях T_{ki}	
	t_{min} , чел-дни		t_{max} , чел-дни		$t_{ожі}$, чел-дни					
	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер	Руководитель	Инженер
Составление и утверждение технического задания	1	-	2	-	1,4	-	1,4	-	2	-
Ознакомление с экспериментальными данными и выбор направления исследования	1	1	2	2	1,4	1,4	0,7	0,7	1	1
Подбор и изучение материалов по теме	2	4	3	5	2,4	4,4	1,2	2,2	2	4
Патентный обзор литературы	-	10	-	12	-	10,8	-	10,8	-	16
Календарное планирование работ по теме	1	1	2	2	1,4	1,4	0,7	0,7	1	1
Проведение теоретических расчетов и обоснований	-	4	-	5	-	4,4	-	4,4	-	7
Проведение экспериментов	-	9	-	13	-	10,6	-	10,6	-	16
Сопоставление результатов экспериментов с теоретическими исследованиями	1	2	2	3	1,4	2,4	0,7	1,2	1	2
Оценка эффективности полученных результатов	1	2	1,5	3	1,2	2,4	0,6	1,2	1	2
Определение целесообразности проведения ВКР	1	3	2	4	1,4	3,4	0,7	1,7	1	3
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	-	2	-	3	-	2,4	-	2,4	-	4

Оформление раздела «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	-	3	-	5	-	3,8	-	3,8	-	6
Поиск информации необходимой для выполнения раздела «Социальная ответственность»	-	2	-	3	-	2,4	-	2,4	-	4
Оформление раздела «Социальная ответственность»	-	2	-	4	-	2,8	-	2,8	-	4
Составление пояснительной записки	-	5	-	6	-	5,4	-	5,4	-	8

После произведенных расчетов, представленных в таблице 15, строится диаграмма Ганта, представленная в таблице 18.

Таблица 18 - Календарный план - график проведение НИР по теме

№ рабо т	Вид работ	Исполнители	T _{кi} , кал. дн.	Продолжительность выполнения работ													
				февр.		март			апрель			май			июнь		
				2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	
1	Составление ТЗ	Руководитель	2														
2	Выбор направления исследования	Руководитель Инженер	1														
			1														
3	Изучение материалов	Руководитель Инженер	2														
			4														
4	Патентный обзор	Руководитель Инженер															
			16														
5	Календарное планировани е	Руководитель Инженер	1														
			1														
6	Проведение теоретически х расчетов	Инженер	7														
7	Проведение эксперименто в	Инженер	16														
8	Сопоставлен ие результатов	Руководитель Инженер	1														
			2														

[illegible]

- руководитель;



- инженер;

Таблица 19 - Сводная таблица по календарным дням

	Количество дней
Общее количество календарных дней для выполнения работы	80
Общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер	78
Общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель	9

В результате выполнения подраздела был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей, а также рассчитано количество дней, в течение которых работал каждый из исполнителей.

5.2.4 Бюджет научно-технического исследования

При планировании бюджета НТИ должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов планируемых расходов, необходимых для его выполнения.

5.2.4.1 Расчет материальных затрат НТИ

Данная статья расходов включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта.

Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле:

$$Z_m = (1 + k_T) \cdot \sum_{i=1}^m \Pi_i \cdot N_{расх\ i}, \quad (13)$$

где m - количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расх\ i}$ - количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, м² и т.д.);

Π_i - цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./м² и т.д.);

k_T - коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Таблица 20 - Материальные затраты

Наименование	Размер	Количество, ед.	Цена за ед., руб.	Суммарная стоимость, руб.
Серная кислота	100 мл	1 шт	3989,32	3989,32
Ацетилхолин бромид	50 г	1 шт	12400	12400
Мочевина	100 г	1 шт	3810,86	3810,86
Галодиф	50 г	1 шт	12560	12560
Фенобарбитал	100 мг	1 шт	21311,41	21311,41
Бензгидрол	100 г	1 шт	3065,48	3065,48
Всего за материалы, руб.				57137,1
Транспортно-заготовительные расходы, руб.				14284,3
Итого по статье, руб.				71421,4

5.2.4.2 Расчет затрат на амортизационные отчисления

Расчёт амортизации производится на находящееся в использовании оборудование. В итоговую стоимость проекта входят отчисления на амортизацию за время использования оборудования в статье накладных расходов.

Таблица 21 - Затраты на оборудование

№	Наименование оборудования	Кол-во, шт.	Срок полезного использования, лет	Цены единицы оборудования, тыс.руб.	Общая стоимость оборудования, тыс.руб.
1	Хромато-масс спектрометр Agilent 5975C	1	15	5100	5100
2	Весы аналитические HTR-120CEShinko	1	7	97	97
3	Магнитная мешалка с подогревом MSH-20D	1	7	52	52
4	Прибор для определения температуры плавления MP50 (Mettler Toledo)	1	10	400	400
5	Насос ВН-461М	1	12	55,8	55,8
Итого:					5704,8 тыс. руб.

Расчет амортизации проводится следующим образом:

Норма амортизации:

$$H_A = \frac{1}{n}, \quad (14)$$

где n – срок полезного использования в количестве лет.

Амортизация:

$$A = \frac{H_A I}{12} \cdot m, \quad (15)$$

где I - итоговая сумма, тыс. руб.; m - время использования, мес.

Рассчитаем амортизацию для хромато-масс спектрометра, с учётом, что срок полезного использования 15 лет:

$$H_A = \frac{1}{n} = \frac{1}{15} = 0,067. \quad (16)$$

Общую сумму амортизационных отчислений находим следующим образом:

Хромато-масс спектрометр:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m = \frac{0,067 \cdot 5100000}{12} \cdot 4 = 113900. \quad (17)$$

Весы аналитические:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m = \frac{0,14 \cdot 97000}{12} \cdot 4 = 4526,7. \quad (18)$$

Магнитная мешалка:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m = \frac{0,14 \cdot 52000}{12} \cdot 4 = 2426,7. \quad (19)$$

Прибор для определения температуры плавления:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m = \frac{0,1 \cdot 400000}{12} \cdot 4 = 13333,3. \quad (20)$$

Насос:

$$A = \frac{H_A \cdot I}{12} \cdot m = \frac{0,083 \cdot 55800}{12} \cdot 4 = 1543,8. \quad (21)$$

Суммарные затраты амортизационных отчислений:

$$A = 113900 + 4526,7 + 2426,7 + 13333,3 + 1543,8 = 135730,5. \quad (22)$$

5.2.4.3 Основная заработная плата исполнителей

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Расходы по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы окладов и тарифных ставок в НИ ТПУ.

Зарботная плата рассчитывается по следующей формуле:

$$Z_{зп} = Z_{осн} + Z_{доп}, \quad (23)$$

где $Z_{осн}$ - основная заработная плата;

$Z_{доп}$ - дополнительная заработная плата (12-20 % от $Z_{осн}$).

Основная заработная плата ($Z_{осн}$):

$$Z_{осн} = Z_{дн} \cdot T_p, \quad (24)$$

где $Z_{осн}$ - основная заработная плата одного работника;

T_p - продолжительность работ, выполняемых научно-техническим работником, раб. дн. (табл. 8);

$Z_{дн}$ - среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{м}} \cdot М}{F_{\text{д}}}, \quad (25)$$

где $З_{\text{м}}$ - месячный должностной оклад работника, руб.;

$М$ - количество месяцев работы без отпуска в течение года:

$М=11,2$ месяца, 5-дневная неделя;

$М=10,4$ месяца, 6-дневная неделя;

$F_{\text{д}}$ - действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (табл. 22).

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле:

Для шестидневной рабочей недели (рабочая неделя руководителя):

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{м}} \cdot М}{F_{\text{д}}} = \frac{51285 \cdot 10,4}{246} = 2168,1 \text{ руб.}, \quad (26)$$

Для пятидневной рабочей недели (рабочая неделя инженера):

$$З_{\text{дн}} = \frac{З_{\text{м}} \cdot М}{F_{\text{д}}} = \frac{33150 \cdot 11,2}{213} = 1743,1 \text{ руб.} \quad (27)$$

Должностной оклад работника за месяц:

Для руководителя:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) k_{\text{р}} = 26300 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 51285 \text{ руб.} \quad (28)$$

Для инженера:

$$З_{\text{м}} = З_{\text{тс}} \cdot (1 + k_{\text{пр}} + k_{\text{д}}) k_{\text{р}} = 17000 \cdot (1 + 0,3 + 0,2) \cdot 1,3 = 33150 \text{ руб.} \quad (29)$$

где $З_{\text{тс}}$ - заработная плата, согласно тарифной ставке, руб.;

$k_{\text{пр}}$ - премиальный коэффициент, принимается равным 0,3;

$k_{\text{д}}$ - коэффициент доплат и надбавок, принимается равным 0,2;

$k_{\text{р}}$ - районный коэффициент, принимается равным 1,3 (для г. Томска).

Таблица 22 - Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	365	365

Количество нерабочих дней выходные дни: праздничные дни:	52/14	104/14
Потери рабочего времени отпуск: невыходы по болезни:	48/5	24/10
Действительный годовой фонд рабочего времени	246	213

Таблица 23 - Расчет основной заработной платы

Исполнители НИП	$З_{тс}$, руб	$k_{пр}$	k_d	k_p	$З_m$, руб	$З_{дн}$, руб	T_p , раб.дн.	$З_{осн}$, руб
Руководитель	26300	0,3	0,2	1,3	51285	2168,1	9	19512,9
Инженер	17000	0,3	0,2	1,3	33150	1743,1	78	135961,8
Итого:								155474,7

5.2.4.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Дополнительная заработная плата определяется по формуле:

Для руководителя:

$$З_{доп} = k_{доп} \cdot З_{осн} = 0,15 \cdot 19512,9 = 2926,94 \text{ руб.} \quad (30)$$

Для инженера:

$$З_{доп} = k_{доп} \cdot З_{осн} = 0,15 \cdot 135961,8 = 20394,27 \text{ руб.} \quad (31)$$

где $k_{доп}$ - коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,15).

5.2.4.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Отчисления во внебюджетные фонды определяется по формуле:

Для руководителя:

$$З_{внеб} = k_{внеб}(З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot (19512,9 + 2926,94) = 6731,95 \text{ руб.} \quad (32)$$

Для инженера:

$$З_{внеб} = k_{внеб}(З_{осн} + З_{доп}) = 0,3 \cdot (135961,8 + 20394,27) = 46906,82 \text{ руб.} \quad (33)$$

где $k_{внеб}$ - коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд ОМС и социальное страхование).

Общая ставка взносов составляет в 2020 году - 30% (ст. 425, 426 НК РФ):

- 22 % - на пенсионное страхование;
- 5,1 % - на медицинское страхование;
- 2,9 % - на социальное страхование.

5.2.4.6 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование, материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле:

$$З_{накл} = (\text{сумма статей } 1 \div 5) \cdot k_{нр}, \quad (34)$$

$$З_{накл} = (714211,4 + 135730,5 + 155474,7 + 23321,21 + 53638,77) \cdot 0,2 = 59931,92.$$

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НИР по форме, приведенной в таблице 24.

Таблица 24 - Группировка затрат по статьям

Статьи							
Сырье, материалы	Амортизация	Основная заработная плата	Дополнительная заработная плата	Отчисления на социальные нужды	Итого без накладных расходов	Накладные расходы	Итого бюджетная стоимость
71421,4	135730,5	15547,7	23321,21	53638,77	299659,58	59931,92	359591,5

5.3 Определение ресурсоэффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Расчет

интегрального показателя ресурсоэффективности проводился в форме таблицы.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}}, \quad (35)$$

где $I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i}$ - интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} - стоимость i -го варианта исполнения;

Φ_{max} - максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

$$I_{\text{финр}}^{\text{исп.}i} = \frac{\Phi_{\text{pi}}}{\Phi_{\text{max}}} = \frac{359591,5}{750000} = 0,48. \quad (36)$$

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_{\text{pi}} = \sum a_i \cdot b_i, \quad (37)$$

где I_{pi} - интегральный показатель ресурсоэффективности для i -го варианта исполнения разработки;

a_i - весовой коэффициент i -го варианта исполнения разработки;

b_i^a , b_i^p - бальная оценка i -го варианта исполнения разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n - число параметров сравнения.

Расставляем бальные оценки и весовые коэффициенты в соответствии с приоритетом характеристик проекта, рассчитываем конечный интегральный показатель и сводим полученные результаты в таблицу 25.

Таблица 25 - Сравнительная оценка характеристик проекта

Критерии	Весовой коэффициент	Синтез без использования растворителя Разработка	Синтез с использованием растворителя Аналог
1. Повышение экологичности	0,25	5	3
2. Выход продукта	0,4	4	4
3. Сложность процесса	0,25	5	3
4. Энергосбережение	0,1	5	4
Итого:	1	4,6	3,5

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности:

$$I_p \text{ разработки} = 5 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,4 + 5 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,1 = 4,6 \quad (38)$$

$$I_p \text{ аналога} = 3 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,4 + 3 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,1 = 3,5 \quad (39)$$

Интегральный показатель эффективности вариантов исполнения разработки определяется на основании интегрального показателя ресурсоэффективности и интегрального финансового показателя по формуле:

$$I_{исп.1} = \frac{I_{p-исп1}}{I_{финр}^{исп.1}}, \quad (40)$$

$$I_{исп.1} = \frac{4,6}{0,48} = 9,6. \quad (41)$$

Сравнение интегрального показателя эффективности вариантов исполнения разработки позволит определить сравнительную эффективность проекта. Сравнительная эффективность проекта ($\mathcal{E}_{ср}$):

$$\mathcal{E}_{ср} = \frac{I_{исп.1}}{I_{исп.2}} = \frac{9,6}{3,5} = 2,74. \quad (42)$$

Таблица 26 - Сравнительная эффективность разработки

№ п/п	Показатели	Разработка	Аналог
1	Интегральный финансовый показатель разработки	0,48	1

2	Интегральный показатель ресурсоэффективности разработки	4,6	3,5
3	Интегральный показатель эффективности	9,6	3,5
4	Сравнительная эффективность вариантов исполнения	2,74	0,36

Выводы по разделу:

1. В результате проведенного анализа конкурентных технических решений оказалось, что научно-исследовательская разработка является конкурентоспособной, так как отличается простотой синтеза, доступностью исходных веществ и отсутствием растворителя.

2. При проведении планирования был разработан план-график выполнения этапов работ для руководителя и инженера, позволяющий оценить и спланировать рабочее время исполнителей. Были определены: общее количество календарных дней для выполнения работы - 80 дней, общее количество календарных дней, в течение которых работал инженер - 78 и общее количество календарных дней, в течение которых работал руководитель - 9;

3. Составлен бюджет проектирования, позволяющий оценить затраты на реализацию проекта, которые составляют 359591,5 рублей;

4. По факту оценки эффективности научно-исследовательского проекта, можно сделать следующие выводы:

- значение интегрального финансового показателя НИП составляет 0,48, что является показателем того, что научно-исследовательский проект является финансово выгодным по сравнению с аналогом;

- значение интегрального показателя ресурсоэффективности научно-исследовательского проекта составляет 4,6, а конкурента составляет 3,5;

- значение интегрального показателя эффективности НИП составляет 9,6, а конкурента 3,5, что означает, что техническое решение, рассматриваемое в НИП, является наиболее эффективным вариантом исполнения.